

УДК 615.213: 54.057:547.461.3

DOI: 10.15587/2519-4852.2016.87441

МАСШТАБУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ N,N-ДИБЕНЗИЛАМІДУ МАЛОНОВОЇ КИСЛОТИ – ПОТЕНЦІЙНОГО АНТИКОНВУЛЬСАНТА – У ПРОМИСЛОВИХ УМОВАХ

© В. М. Кушнірук, І. В. Ковалевська, О. А. Рубан, Н. В. Гарна, В. А. Георгіянц

У результаті цілеспрямованого синтезу знайдено перспективну субстанцію для створення лікарського засобу протисудомної дії – симетричний дибензиламід маленової кислоти.

Характерним для цієї субстанції є те, що ця речовина синтезується у одну стадію з високими виходами з доступних хімічних речовин, в експериментах на тваринах проявляє протисудомну активність при низькій токсичності.

Метою нашої роботи було визначення оптимальних умов синтезу N,N-добензиламиду маленової кислоти та масштабування методики у промисловому виробництві.

Методи дослідження. Отримали N,N-добензиламиду маленової кислоти шляхом синтезу. Оцінку чистоти здійснювали хроматографічно. Проведено мікрокристалоскопічні дослідження фізико-хімічних властивостей синтезованого добензиламиду маленової кислоти.

Результати дослідження. У результаті досліджень опрацьовано методику синтезу субстанції N,N-добензиламиду маленової кислоти в умовах промислового підприємства, досліджено вплив часу реакції та співвідношення реагентів на вихід та чистоту цільового продукту.

Висновки. Опрацьовано методику синтезу субстанції N,N-добензиламиду маленової кислоти в умовах промислового підприємства з урахуванням сучасних вимог до якості та безпеки активних фармацевтичних інгредієнтів. Обґрунтовано вибір вихідних речовин, розчинника, умов синтезу та очистки для забезпечення належної чистоти та високого виходу кінцевого продукту.

Одержані результати можуть бути використані для синтезу субстанції N,N-добензиламиду маленової кислоти в умовах промислового підприємства

Ключові слова: синтез, N,N-добензиламід маленової кислоти, протисудомна активність, час реакції, співвідношення реагентів

In result of a targeted synthesis, a promising substance for new anticonvulsant drug creation – symmetrical dybenzyl amid of malonic acid – was found.

The ability to be synthesized in one stage from available reagents and with high yield, as well as to show in animal experiments anticonvulsant activity with low toxicity is specific for the given substance.

The aim of our research was to determine optimal conditions for synthesis of N,N- dybenzyl amid of malonic acid and to scale the method in industrial production.

Methods. N,N- dybenzyl amid of malonic acid was obtained by synthesis. Purity was estimated using chromatographic methods. Crystals microscopy was carried out for study physical and chemical properties of the synthesized dybenzyl amid of malonic acid.

Results. In result of research, the method of N,N- dybenzyl amid of malonic acid synthesis was elaborated under manufacturing conditions; the influence of the reaction latency and reagents ratio on the product yield was studied.

Conclusion. The method of N,N- dybenzyl amid of malonic acid synthesis was elaborated under manufacturing conditions considering modern requirements to the active pharmaceutical ingredients quality and safety. The choice of the initial substances, solvent, synthesis and purification conditions was substantiated to ensure the final product's appropriate purity and high yield.

The obtained results can be used for N,N- dybenzyl amid of malonic acid synthesis in industrial environments

Keywords: synthesis, N,N- dybenzyl amid of malonic acid, anticonvulsant activity, reaction latency, reagents ratio

1. Вступ

Промисловий синтез фармацевтичних субстанцій являє собою дуже специфічну підгалузь фармацевтичного сектора. З одного боку – це хімічне виробництво з усіма відповідними наслідками і вимогами досягання найбільш високих виходів для зменшення собівартості. З іншого боку, продукт цього синтезу буде використаний для виробництва фармацевтичного препарату, тому до нього висуваються дуже жорсткі вимоги щодо безпеки. Безпека субстанції в свою чергу великою мірою залежить від характеру та кіль-

кості домішок, що потрапляють до лікарського засобу здебільшого під час саме синтезу.

Вченими Національного фармацевтичного університету в результаті багаторічних досліджень у галузі спрямованого синтезу протисудомних засобів знайдено перспективну субстанцію для створення лікарського засобу протисудомної дії – симетричний дибензиламід маленової кислоти (1).

Характерним для цієї субстанції в експериментах на тваринах є її здатність протидіяти різним судомним отрутам, що є цінним у фармакотерапії епі-

лепсії при судомах різного генезу. Крім того, доведено, що показники токсичності для тварин є прийнятними. Дуже привабливим для організації промислового синтезу є те, що ця речовина синтезується у одну стадію з високими виходами з доступних хімічних речовин. До того ж одна з вихідних речовин – бензиламін використовується у синтезі субстанції амізону [1].

З огляду на це було вирішено включити цю речовину у план наукових досліджень ПАТ «Фармак» з перспективою фармацевтичної розробки.

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок з важливими науковими чи практичними питаннями

Головним завданням при розробці технології промислового синтезу фармацевтичної субстанції є забезпечення її чистоти та запобігання потрапляння до неї небезпечних домішок. Тому лабораторна методика синтезу речовини не завжди є задовільною в умовах промислового виробництва і має бути адаптована шляхом масштабування з урахуванням того, що цільовий продукт буде використовуватись як активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ). Для цього слід використати специфічні підходи для вибору вихідних речовин та розчинників, технології синтезу та очистки.

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор

Останнім часом для забезпечення якості кінцевого продукту фармацевтичного виробництва широко та ефективно застосовують концепцію Quality by design [2], що дозволяє на стадії розробки з урахуванням наукових знань про фізико-хімічні властивості вихідних речовин, напівпродуктів та продуктів реакції спроектувати технологію, що дозволить досягти максимального результату (для субстанцій фармацевтичних – високий вихід та чистота). [3, 4] Крім того в синтезі АФІ найбільш використовуваним сучасним трендом є застосування принципів «зеленої хімії» [5, 6], що дозволяє зменшити шкідливий вплив процесу синтезу на навколишнє середовище та працівників підприємства, а також заощадити енергетичні ресурси. В світовій науковій літературі наявна велика кількість інформації щодо «озеленення» синтезу відомих АФІ – ібупрофену [7], силденафілу [8, 9], сітагліптину [10], піперахіну [11] тощо. Нами раніше з урахуванням принципів «зеленої хімії» модифіковано технологію промислового синтезу амізону [1]. При цьому вельми важливим є скорочення стадій синтезу, заміна розчинників та запровадження каталітичних процесів [6, 12, 13].

4. Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття

Вченими розроблена методика лабораторного синтезу дибензиламиду маленової кислоти в умовах наукової лабораторії [14]. Для фармацевтичної розробки лікарської форми та подальших доклінічних досліджень постало завдання синтезу дослідно-промислових серій субстанції та стандартизації процесу синтезу. Для доклінічних випробувань необхідно надавати лікарський засіб, виготовлений у промислових умовах із субстанції, виробленої на підприємстві. Фармацевтична розробка має на меті забезпечити якість в подальшому лікарського засобу шляхом зменшення його вад на стадії виробництва.

Тому актуальним є здійснення синтезу субстанції дибензиламиду маленової кислоти в умовах промислового виробництва з урахуванням вимог до фармацевтичних субстанцій, а також додаткового дотримання вимог «зеленого синтезу» при опрацюванні методики.

5. Формулювання цілей (завдань) статті

Метою даної роботи було визначення оптимальних умов синтезу N,N-дибензиламиду маленової кислоти та масштабування методики в науково-дослідній лабораторії ПАТ «Фармак» з урахуванням концепції «QbD» та «зеленої хімії».

6. Виклад основного матеріалу дослідження (матеріалів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

Об'єктом дослідження була субстанція – симетричний дибензиламід маленової кислоти, що проявляє протисудомну дію.

В роботі використовувались хімічні речовини: бензиламін (БА) та діетилмалонат (ДЕМ) (Sigma-Aldrich), Розчинники – спирт етиловий, ізопропіловий технічні після перегонки.

Синтез дибензиламиду маленової кислоти здійснювали за методикою:

76 мл (0,5 Моль) діетилмалонату нагрівають при 160°C з 125 мл (1 Моль) або 131,25 мл (1,05 Моль) або 137,5 мл (1,1 Моль) або 143,75 мл (1,15 Моль) бензиламіну зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Аналогічно проводять синтез протягом 3, 4 або 5 годин. По закінченні реакції відганяють надлишок бензиламіну або без відгонки реакційну суміш охолоджують, додають при перемішуванні підкислену HCl воду. Осад, що утворився відфільтровують, промивають водою, сушать.

Перекристалізують з води (водного етанолу).

Описано та запатентовано [14] синтез дибензиламиду маленової кислоти відповідно до рис. 1.

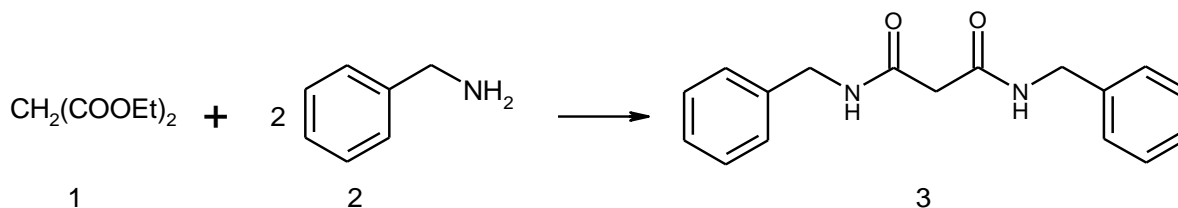


Рис. 1. Синтез дибензиламиду маленової кислоти

Схема синтезу цільового продукту (3) передбачає одну стадію, а саме – реакцію амідування діетилмалонату (1) бензиламіном (2).

Концепція Quality by design передбачає всебічний науковий аналіз інформації та знань щодо методики для вибору оптимальних реагентів та умов синтезу. З теоретичної точки зору вихідними речовинами в цьому синтезі як ацилюючі компоненти, крім діетилмалонату, можуть бути використані маленова кислота, дихлорангідрид маленової кислоти [15]. Крім того, промисловими реагентами для синтезу можуть бути інші естери маленової кислоти, наприклад, диметилмалонат. Маленова кислота не може бути застосована у запропонованому синтезі з огляду на те, що при нагріванні легко декарбоксилюється [16]. Ще однією речовиною, що здатна легко аминуватись амінами на холоді та з високими виходами дає аміди є дихлорангідрид маленової кислоти. Його ціна є завищеною, але він досить легко синтезується при застосуванні маленової кислоти та, наприклад, тіоніл хлориду. Але малонілхлорид є дуже токсичним та горючим навіть у парах, створює ризики небезпеки для здоров'я персоналу, може викликати корозію обладнання, тому його застосування може бути виправданим тільки при відсутності інших шляхів синтезу. Тому дискусійним здебільшого був вибір між двома естерами – метиловим та етиловим. Та з огляду на інформацію щодо високого виходу дибензиламиду маленової кислоти з використанням діетилмалонату та більш привабливу ціну останнього, ми зупинили свій вибір саме на ньому.

Наступним етапом стало проектування синтезу речовини у промислових умовах. Загальною сучасною та істотною вимогою для промислового синтезу речовин є зменшення впливу на екологію та персонал. З огляду на це ми додатково намагались дотримуватись вимог «зеленого синтезу» при опрацюванні методики.

Схема синтезу цільового продукту (3) передбачає одну стадію, а саме – реакцію амінування діетилмалонату бензиламіном [14]. Він може відбуватись без розчинника або в розчині етанолу. Відсутність розчинників у синтезі повною мірою відповідає вимогам «зеленої хімії», тому ми зупинились саме на цьому варіанті синтезу. Нами досліджувались такі умови синтезу як співвідношення реагентів, час проведення, необхідність відгонки надлишку бензиламіну.

Співвідношення реагентів. Як відомо, в реакціях такого типу невеликий надлишок аміну сприяє по-перше повному перебігу реакції, а також створює основне середовище, що каталізує перебіг реакції [15]. Відповідно до загальноприйнятих принципів амінування естерів та з урахуванням необхідності амінування обох естерних угруповань, розробниками було використано співвідношення діетилмалонат – бензиламін – 1: 2,4, що дозволяло одержувати продукт з виходом 96 % (без урахування очищення). Нами також було досліджено вплив на вихід кінцевого продукту зменшення кількості бензиламіну до 2,3; 2,2; 2,1 та 2, що дозволить певною мірою зменшити кількість відходів.

Час реакції. За даними розробників N,N-дибензиламід маленової кислоти з високим виходом утворюється за 6 год. Ми провели дослідження методики зі зменшеннями часу перебігу реакції. За даними авторів [14] синтез дибамку перебігає повно протягом 6 годин. Однак даних щодо виходу речовини при відтворенні синтезу в інший проміжок часу не наведено. Оскільки синтез вимагає нагрівання реакційної суміші до 160°C), це вимагає значних енергетичних затрат. Тому оптимізація часу має значення для зменшення витрат енергії. Нами було проведено експериментальні дослідження щодо впливу часу реакції та співвідношення реагентів на вихід та чистоту цільового продукту. Оцінку чистоти здійснювали хроматографічно.

Всі наведені вище модифікації проводились у двох варіантах – з відгонкою бензиламіну та без відгонки. У першому випадку відгонку розпочинали після закінчення експериментального часу синтезу. У випадку експерименту з еквімолярним співвідношенням реагентів відгонку бензиламіну не здійснювали.

З огляду на фармакопейні вимоги до якості активних фармацевтичних інгредієнтів оцінювання результату проводили не тільки за таким параметром як вихід, але й здійснювали порівняльну оцінку факторів, що свідчили б на присутність та кількість домішки бензиламіну – pH водного витягу та наявність домішок на хроматограмі (ТШХ, ВЕРХ).

Результати, одержані в ході експериментальних досліджень, наведено у табл. 1.

Як видно з одержаних експериментальних даних (табл. 1), для ефективного проведення синтезу достатнім є співвідношення діетилмалонат – бензиламін 1:2,2 та час 4 години. Щодо співвідношення реагентів, то дещо відрізнялись виходи тільки при проведенні синтезу в еквівалентних кількостях. А збільшення надлишку бензиламіну з 2,2 до 2,4 на вихід суттєво не впливає. Тому з огляду на економію реагентів та зменшення токсичного впливу, використовувати слід меншу кількість реагентів. Зменшення часу реакції до 4 годин значним чином на вихід не впливає, що дозволить заощадити енергетичні ресурси при виробництві. При скороченні перебігу синтезу до 3 годин спостерігається як зменшення виходу, так і незначне збільшення кількості домішок. Крім того, при виділенні субстанції у воді спостерігалась поява масла, що свідчить про наявність діетилмалоната, що не прореагував. Також ми не побачили значного впливу на вихід відгонки надлишку бензиламіну. Але цей процес виявився ключовим для зменшення кількості домішки вихідного бензиламіну в субстанції. Крім того, субстанції, виділені без попередньої відгонки бензиламіну, характеризувались наявністю навіть після кристалізації характерного запаху бензиламіну та більшою лужністю водного витягу. Аналізуючи вміст домішок в цілому, слід зазначити, що спосіб синтезу не впливав значною мірою на чистоту субстанції, ключовим процесом все є таки є кристалізація, що дозволяє досягти прийнятного рівня чистоти. Дещо більша кількість домішок була присутня в субстанції, що синтезувалась без відгонки бензиламіну.

Таблиця 1

Вплив умов синтезу на вихід N,N-добензиламід у маленової кислоти

	Співвідношення ДЕМ:БА	Час реакції	Відгонка БА так/ні	Вихід*, %	Домішки*, %
1	1:2	6	так	86,2	0,46
		5	так	87,0	0,39
		4	так	87,5	0,41
		3	так	68,1	0,52
2	1:2,2	6	так	91,2	0,47
		5	так	90,8	0,39
		4	так	91,5	0,44
		3	так	70,2	0,48
3	1:2,2	6	ні	91,1	0,54
		5	ні	91,1	0,49
		4	ні	90,1	0,61
		3	ні	69,1	0,72
4	1:2,3	6	так	91,7	0,49
		5	так	90,8	0,48
		4	так	90,4	0,41
		3	так	66,3	0,51
5	1:2,3	6	ні	90,7	0,41
		5	ні	93,2	0,47
		4	ні	91,9	0,54
		3	ні	68,1	0,68
6	1:2,4	6	так	89,4	0,37
		5	так	87,1	0,37
		4	так	91,2	0,51
		3	так	69,0	0,48
7	1:2,4	6	ні	87,9	0,56
		5	ні	91,2	0,49
		4	ні	89,4	0,41
		3	ні	71,2	0,67

– після перекристалізації в перерахунку на вихідний діетилмалонат

Для оцінки фізико-хімічних властивостей синтезованого добензиаміду маленової кислоти проведено мікрокристалоскопічні дослідження за методикою [17]. Як показали результати експерименту, за кристалографічними характеристиками добензиламід маленової кислоти являє собою прозорі тонкі пластини з уламками на поверхні, частки схильні до агрегації, у вигляді нашарувань (рис. 2).

Діапазон лінійних розмірів становить 1-3 мкм, фактор форми – 0,95.

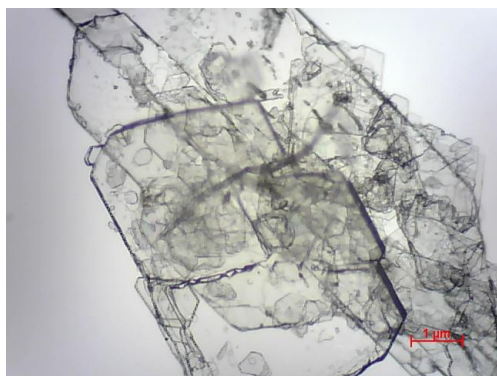
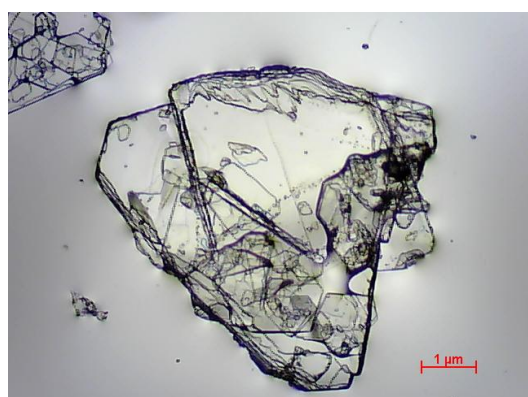


Рис. 2. Результати мікроскопічного дослідження добензиламід у маленової кислоти

Паралельно для докладного визначення фізико-хімічних властивостей, що необхідні для розробки лікарської форми та планування фармакологічних досліджень, ми мікроскопічно дослідили розчинність синтезованої субстанції у різних розчинниках (рис. 3).

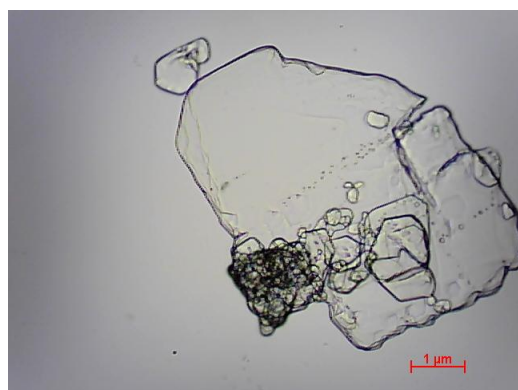
Результати одержаних експериментальних досліджень показали, що субстанція не розчинна та не змочується водою (рис. 3, а). В полі зору не спостерігається перерозподіл часток в об'ємі розчинника. Також нерозчинною субстанція є в 96 %-ному етанолі (рис. 3, б), при цьому погано змочується, форма та розмір часток не змінюються, спостерігається лише зменшення уламків часток на поверхні. Фотографії розчинення добензиламід у маленової кислоти в ізопропанолі (рис. 3, в) демонструють, що він змочується, але погано розчиняється. При видаленні розчинника видно частинки овальної форми більшої густини у порівнянні з початковою. У диметилформаміді речовина легко розчиняється, в полі зору частинки розчинялись зі зміною форми по всій поверхні частинки, в полі зору спостерігаються окремі частки з розміром менше 0,1 мкм (рис. 3, в).



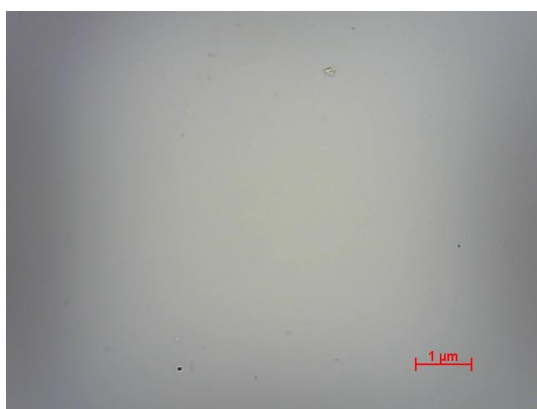
а



б



в



г

Рис. 3. Результати мікроскопічного дослідження розчинності дибензиламиду маленової кислоти:

а – вода; б – етанол; в – ізопропанол;
г – диметилформамід

7. Висновки

1. Для подальшого масштабування у промисловому виробництві було опрацьовано методику синтезу субстанції N,N-добензиламиду маленової кислоти в умовах промислового підприємства з урахуванням сучасних вимог до якості та безпеки активних фармацевтичних інгредієнтів.

2. Для досягнення високого виходу та чистоти було проаналізовано та обґрунтовано вибір вихідних речовин, розчинника, умов синтезу у відповідності до принципів «зеленої хімії» та концепції Quality by design.

3. Досліджено вплив часу реакції та співвідношення реагентів на вихід та чистоту цільового продукту. Встановлено, що оптимальним є співвідношення діетилмалонат-бензиламін 1:2,2 та час перебігу синтезу – 4 години.

4. Одержані результати можуть бути використані для синтезу субстанції N,N-добензиламиду маленової кислоти в умовах промислового підприємства.

Література

1. Georgiyants, V. A. “Greening” of amizone synthesis when manufacturing [Text] / V. A. Georgiyants, V. M. Kushniruk, P. O. Bezugly // News of pharmacy. – 2016. – Vol. 1, Issue 85. – P. 50–53.

2. Kourt, T. Quality by design in the pharmaceutical industry: process modelling, monitoring and control using latent variable methods [Text] / T. Kourt // IFAC Proceedings Volumes. – 2009. – Vol. 42, Issue 11. – P. 36–41. doi: 10.3182/20090712-4-tr-2008.00007

3. Pallagi, E. Adaptation of the quality by design concept in early pharmaceutical development of an intranasal nanosized formulation [Text] / E. Pallagi, R. Ambrus, P. Szabo-Revesz, I. Csoka // International Journal of Pharmaceutics. – 2015. – Vol. 491, Issue 1-2. – P. 384–392. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.06.018

4. Tiwari, P. Sustainable Production of Highly Active Pharmaceutical Ingredients (HAPIs) [Text] / P. Tiwari, S. R. Chowdhury // International Journal of Scientific and Research Publications. – 2014. – Vol. 4, Issue 3. – P. 1–5.

5. Anastas, P. T. Green Chemistry: Theory and Practice [Text] / P. T. Anastas, J. C. Warner. – New York: Oxford University Press, 1998. – 30 p.

6. Green chemistry in the pharmaceutical industry [Text] / P. J. Dunn, A. S. Wells, M. T. Williams (Eds.). – Williams John Wiley & Sons, 2010. – 368 p.

7. Fengli, Yu. Progress on synthesis of ibuprofen with green methodology [Text] / Yu. Fengli, Z. Yuliang, J. Zilin // Chinese Journal of Organic Chemistry. – 2003. – Vol. 23, Issue 11. – P. 1198–1204.

8. Dale, D. J. The chemical development of the commercial route to Sildenafil: A case history [Text] / D. J. Dale, P. J. Dunn, C. Golightly, M. L. Hughes, P. C. Levett, A. K. Pearce et. al. // Organic Process Research & Development. – 2000. – Vol. 4, Issue 1. – P. 17–22. doi: 10.1021/op9900683

9. Dunn, P. J. The development of an environmentally benign synthesis of sildenafil citrate (Viagra™) and its assessment by Green Chemistry metrics [Text] / P. J. Dunn, S. Galvin, K. Hettenbach // Green Chemistry. – 2004. – Vol. 6, Issue 1. – P. 43–48. doi: 10.1039/b312329d

10. Savile, C. K. Biocatalytic asymmetric synthesis of chiral amines from ketones applied to sitagliptin manufacture [Text] / C. K. Savile, J. M. Janey, E. C. Mundorff, J. C. Moore, S. Tam, W. R. Jarvis et. al. // Science. – 2010. – Vol. 329, Issue 5989. – P. 305–309. doi: 10.1126/science.1188934

11. Fortunak, J. An efficient, green chemical synthesis of the malaria drug, piperazine [Text] / J. Fortunak, S. Byrn, B. Dyson, Z. Ekeocha, T. Ellison, C. King et. al. // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. – 2013. – Vol. 12, Issue 5. – P. 791–798. doi: 10.4314/tjpr.v12i5.20

12. Nelson, W. M. Green solvents for chemistry [Text] / W. M. Nelson. – New York: Oxford University Press, 2003. – 400 p.

13. Chodankar, N. Use of Catalysis for API Manufacturing [Text] / N. Chodankar // Industrial Catalytic Processes for Fine and Specialty Chemicals. – 2016. – P. 509–595. doi: 10.1016/b978-0-12-801457-8.00012-4

14. Пат. № UA 706685A. Дибензиламід малонОВОЇ кислоти, який проявляє протисудомну активність. МПК A61K 31/165, A61K 31/19, A61P 25/08, C07C 55/08 [Текст] / Георгіянц В. А., Малоштан Л. М., Косточка В. О., Безуглий П. О., Українець І. В.; заявник і власник патенту Національний фармацевтичний університет. – № 200 31212132; заявл. 23.12.2003; опубл. 15.10.2004, Бюл. № 10.

15. Смит, А. Основы современного органического синтеза [Текст]: уч. пос. / В. А. Смит, А. Д. Дильман. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 750 с.

16. Brown, W. H. Organic Chemistry [Text] / W. H. Brown, B. L. Iverson, E. Anslyn, C. S. Foote. – 7-th ed. – Brooks Cole, 2013. – 1312 p.

17. Королев, Д. В. Определение дисперсного состава порошков микроскопическим методом [Текст] / Д. В. Королев, К. А. Суворов. – СПб.: СПбГТИ(ТУ), 2002. – 24 с.

References

1. Georgiyants, V. A., Kushniruk, V. M., Bezugly, P. O. (2016). "Greening" of amizone synthesis when manufacturing. News of pharmacy, 1 (85), 50–53.

2. Kourti, T. (2009). Quality by Design in the Pharmaceutical Industry: Process Modelling, Monitoring and Control using Latent Variable Methods. IFAC Proceedings Volumes, 42 (11), 36–41. doi: 10.3182/20090712-4-tr-2008.00007

3. Pallagi, E., Ambrus, R., Szabo-Revesz, P., Csoka, I. (2015). Adaptation of the quality by design concept in early pharmaceutical development of an intranasal nanosized formulation. International Journal of Pharmaceutics, 491 (1-2), 384–392. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.06.018

4. Tiwari, P., Chowdhury, S. R. (2014). Sustainable Production of Highly Active Pharmaceutical Ingredients (HAPIs). International Journal of Scientific and Research Publications, 4 (3), 1–5.

5. Anastas, P. T., Warner, J. C. (1998). Green Chemistry: Theory and Practice. New York: Oxford University Press, 30.

6. Dunn, P. J., Wells, A. S., Williams, M. T. (Eds.) (2010). Green chemistry in the pharmaceutical industry. Williams John Wiley & Sons, 368.

7. Fengli, Yu., Yuliang, Z., Zilin, J. (2003). Progress on synthesis of ibuprofen with green methodology. Chinese Journal of Organic Chemistry, 23 (11), 1198–1204.

8. Dale, D. J., Dunn, P. J., Golightly, C., Hughes, M. L., Levett, P. C., Pearce, A. K. et. al. (2000). The Chemical Development of the Commercial Route to Sildenafil: A Case History. Organic Process Research & Development, 4 (1), 17–22. doi: 10.1021/op9900683

9. Dunn, P. J., Galvin, S., Hettenbach, K. (2004). The development of an environmentally benign synthesis of sildenafil citrate (Viagra™) and its assessment by Green Chemistry metrics. Green Chemistry, 6 (1), 43–48. doi: 10.1039/b312329d

10. Savile, C. K., Janey, J. M., Mundorff, E. C., Moore, J. C., Tam, S., Jarvis, W. R. et. al. (2010). Biocatalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Amines from Ketones Applied to Sitagliptin Manufacture. Science, 329 (5989), 305–309. doi: 10.1126/science.1188934

11. Fortunak, J., Byrn, S., Dyson, B., Ekeocha, Z., Ellison, T., King, C. et. al. (2013). An Efficient, Green Chemical Synthesis of the Malaria Drug, Piperazine. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 12 (5), 791–798. doi: 10.4314/tjpr.v12i5.20

12. Nelson, W. M. (2003). Green solvents for chemistry. New York: Oxford University Press, 400.

13. Chodankar, N. (2016). Use of Catalysis for API Manufacturing. Industrial Catalytic Processes for Fine and Specialty Chemicals, 509–595. doi: 10.1016/b978-0-12-801457-8.00012-4

14. Georgijanc, V. A., Maloshtan, L. M., Kostochka, V. O., Bezuglij, P. O., Ukrainec, I. V. (2004). Pat. #UA 706685A. Дибензиламід малонОВОЇ кислоти, який проявляє протисудомну активність. МПК A61K 31/165, A61K 31/19, A61P 25/08, C07C 55/08. 20031212132; declared: 23.12.2003; published 15.10.2004, Bul. 10.

15. Smit, A., Dilman, A. D. (2015). Osnovy sovremen-nogo organicheskogo sinteza. Moscow: BINOM. Laboratorija znaniy, 750.

16. Brown, W. H., Iverson, B. L., Anslyn, E., Foote, C. S. (2013). Organic Chemistry. Brooks Cole, 1312.

17. Korolev, D. V., Suворov, K. A. (2002). Opredelenie dispersnogo sostava poroshkov mikroskopicheskim metodom. Saint Petersburg: SPbGTI (TU), 24.

Дата надходження рукопису 27.10.2016

Кушнірук Василь Миколайович, аспірант, кафедра фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: V.Kushniruk@farmak.ua

Ковалевська Інна В'ячеславівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: inga.kovalevskaya@gmail.com

Рубан Олена Анатоліївна, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: ruban_elen@ukr.net

Гарна Наталія Василівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: GarnayaN@ukr.net

Георгіянц Вікторія Акіпівна, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: vgeor@ukr.net